

두개안면복합체 성장발육의 조절기전

경북대학교 치과대학 소아치과학교실
부교수 김 현 정

소아치과 임상의 가장 특징적인 점은 그 대상이 성장중인 어린이라는 사실이다. 성장이란 인체를 구성하는 모든 경조직과 연조직의 연속적인 개조에 의해 각 부위간의 비례적인 변화와 함께 인접구조물과의 상호 관계가 변화되는 과정이다. 특히 치과임상과 밀접한 연관성을 갖는 두개안면복합체의 성장발육에 대한 이해의 필요성은 아무리 강조해도 지나치지 않을 것이다. 최근 증후군 환자들의 유전학적 분석과 knockout 시킨 동물 연구들을 통해 두개안면복합체 조직들의 발생과 성장을 조절하는 기전들이 분자생물학적 측면에서 밝혀지고 있다. 두개관의 성장과 이와 관련된 craniosynostosis, 정상적인 구개 및 구개열의 발생, 그리고 치아의 발생 과정에서 어떤 유전자들이 관여하고 있으며, 이들 유전자들 사이에는 어떤 연관성이 존재하는지, 그 분자학적 조절기전에 대한 최신 정보들을 살펴보고자 한다.

두개관의 성장과 craniosynostosis

두개안면 골격의 패턴형성은 복잡하고 다이나믹한 과정으로 여러조직들의 균형적인 상호작용에 의해 이루어진다. 두개골의 정상적인 성장발육은 성장중인 두개골과 발육중인 뇌사이의 일련의 상호작용에 의해 이루어지며, 특히 막내골화에 의해 형성되는 두개골은 두개봉합부에서의 측방골 침착에 의해

주성장이 일어난다. 두개봉합부의 미분화간엽세포의 지속적인 증식과, 두개골의 최전방부인 osteogenic front에서의 골세포로의 분화와 잇달은 골화과정사이에서의 균형이 유지될 때 정상적인 두개골의 성장을 기대할 수 있다. 만약 상호 균형적인 이러한 관계가 파괴되면, 두개골의 성장이 촉진되면서 craniosynostosis가 야기되고, 그 결과 심각한 두개형태 및 안면두개의 이상, 뇌발달의 장애 그리고 부정교합 등을 초래할 수 있으며, 반대로 골형성이 지연되면 쇄골두개이형성증 (cleidocranial dysplasia)에서 관찰할 수 있는 비정상적인 넓은 두개봉합부 및 천문이 존재하게 된다. 이 사실들은 두개봉합부의 유지가 정상적인 두개골의 성장에 필수적 요인임을 시사해 주고 있다.

골격의 형태와 상대적인 비례성은 성장 인자, 수용체 그리고 전사조절인자 등이 포함되어 있는 일련의 복잡한 신호전달체계에 의해 조절된다. 최근 craniosynostosis 환자들의 유전학적 분석과 동물실험 결과, 다양한 전사조절인자 및 성장인자와 이들 수용체들의 돌연변이나 발현의 변화로 인해 craniosynostosis나 두개봉합부의 조기융합이 발생된다고 한다. Jabs 등 (1993년)에 의해 처음으로 전사조절인자인 Msx2의 점돌연변이에 의해 Boston-type craniosynostosis가 유발될 수 있음이 밝혀지면서, 섬유아세포 성장인자 수용체 (fibroblast growth

factor receptor: FGFR)를 인지하는 유전자들의 점 돌연변이 (point mutation) 에 의해서도 Crouzon, Apert, Pfeiffer, Jackson-Weiss 증후군 등 여러 종류의 craniosynostosis가 야기될 수 있으며, 또한 craniosynostosis의 특징을 갖고 있는 Saethre-Chotzen 증후군환자에서 helix-loop-helix 전사조절 인자인 Twist의 돌연변이가 발견되면서, 두개골 형성 및 두개봉합부 유지에 있어서 이들 유전자들의 중요성이 제시되었다.

지금까지 알려져 있는 두개봉합부와 그 주위조직에 발현되는 유전자들로는, FGF-2, -8, -9, FGFR-1, -2, -3, BMP-2, -4, -7, TGFβ-1, -2, -3, Shh, Ptc 등의 cytokine과 그 수용체들, Msx-1, -2, Twist, Id, Runx2 (Cbfa1) 등의 전사조절인자와 더불어 Collagen type-I, -III, alkaline phosphatase, bone sialoprotein, osteonectin, osteopontin, osteocalcin 등이 있다.

The association between factors linked with craniosynostosis

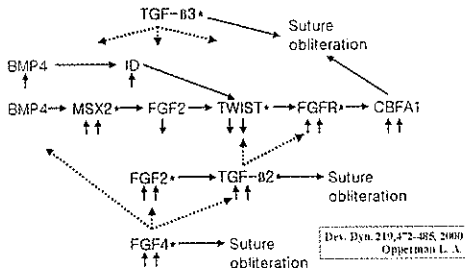


그림 1

[그림1]은 craniosynostosis 및 두개봉합부의 융합과 직,간접적으로 연관된 유전자들과 이들의 상관관계를 잘 나타내고 있는 모식도이다. Msx2가 과발현되거나 Twist가 haploinsufficiency 상태에서 craniosynostosis가 유발되며, Msx2는 BMP signaling에 의해, Twist는 FGF signaling에 의해 조절받고 있어, craniosynostosis를 유발하는 과정에서 Msx2와 Twist 유전자들이 서로 다른 신호전달

경로에 의해 조절되는 양상을 띄고 있다. 그러나 Msx2의 돌연변이나 과발현은 FGF의 발현을 억제하므로써 FGF에 의해 유도되는 Twist의 발현을 억제하고 이로 인해 두개봉합부의 조기융합이 야기될 수 있으며, 또한 Twist는 FGFR의 발현을 조절할 수 있어, 이들 유전자들 사이에는 실타래와 같은 복잡하면서도 정교한 질서가 존재하고 있음을 보여주고 있다. 더불어 두개골 성장에 중요한 두개봉합부의 유지에 이들 유전자들 사이의 일련의 균형적인 상관관계가 필수적임을 제시해 주고 있다.

구개의 성장과 구개열

정상구개의 발달은 서로 다른 독립적인 두 개의 구개원기 (palatal primordia) 인, 일차구개와 이차구개로부터 발생되며, 구개골의 형성은 매우 정교하고 복잡한 과정을 요구한다. 다인성 원인에 의해 유발되는 구개열은 선천성 두개안면기형중 가장 높은 발생비율을 차지하고 있으며 구개열의 치료는 출생 시부터 성인이 될 때까지 계속 이어지면서 광범위하고 전문적인 치료를 필요로 하므로 경제적, 정신적인 부담이 어떤 질환보다도 크다. 악화되어 가는 여러 환경적 요인들로 인해 구개열 환자는 계속 증가 추세이며, 세계적으로 구개열의 기전규명과 치료제의 개발에 대한 관심이 점점 높아지고 있다.

구개열 발생의 분자학적 기전을 규명하기 위해 transgenic mice 실험들이 시행되고 있으며, 이들 연구들을 통해, 구개발달에 관여하는 많은 유전자들이 밝혀지고 있다. 구개형성에 관여하는 유전자들중 cytokine과 그 수용체들로는, TGFα/EGF receptor, TGFβ2, TGFβ3, activin-βA, activin-receptor type II, follistatin, retinoic acid receptorγ, endothelin, sek4/nuk1 등이 있고, 전사조절인자로는 Barx1, Msx1, Msx2, Hoxa2, Mhox, Pax9, Gli2, Gli3, rae28, deltaEF1, Lhx8 등이 알려져 있다.

선천성 기형인 구개열은 구개 발달과정의 다양한 시기, 즉 구개판 (palatal shelf) 의 성장 및 거상시기, 구개판들의 융합시기, 중앙상피접합부 (median

epithelial seam) 의 소실시기 등에서 발생될 수 있다. 특히 양측구개관이 중심선에서 만나서 형성된 중앙상피접합부가 적절한 시기에 소실되어야 정상적인 구개가 형성되므로, 중앙상피접합부의 소실과 관련되어 apoptosis, 상피세포의 간엽세포로의 변형, 중앙상피접합부 세포들의 구강상피와 비상피로의 이동 등 세가지 가설들이 조절기전으로 제시되고 있고, 이들 각각에 대한 연구들이 다양한 형태로 이루어지고 있다.

TGF β 가족에 속하는 TGF β -1, -2, -3 모두 구개 발생시 발현되는 유전자들로서, TGF β 1과 TGF β 3는 상피조직에, TGF β 2는 간엽조직에 발현된다. 또한 구개열과 연관시켜 비교하면, TGF β 1 knockout mouse에서는 구개열이 발생되지 않으며, TGF β 2 knockout시 낮은 빈도의 구개열과 함께 다양한 두개안면부의 이상을 관찰할 수 있다. 그러나 TGF β 3 knockout mouse에서는 구개열 발생빈도가 매우 높은 반면 두개안면부에 별다른 이상은 발견할 수 없다. 또한 TGF β 3는 정상구개발달과정에서 이차구개가 융합되기 직전의 중앙상피접합부위에 제한적으로 발현되고 있어, 정상구개 및 구개열발생에 있어서의 TGF β 3의 중요성이 더욱 강조되고 있다.

치아의 형태발생

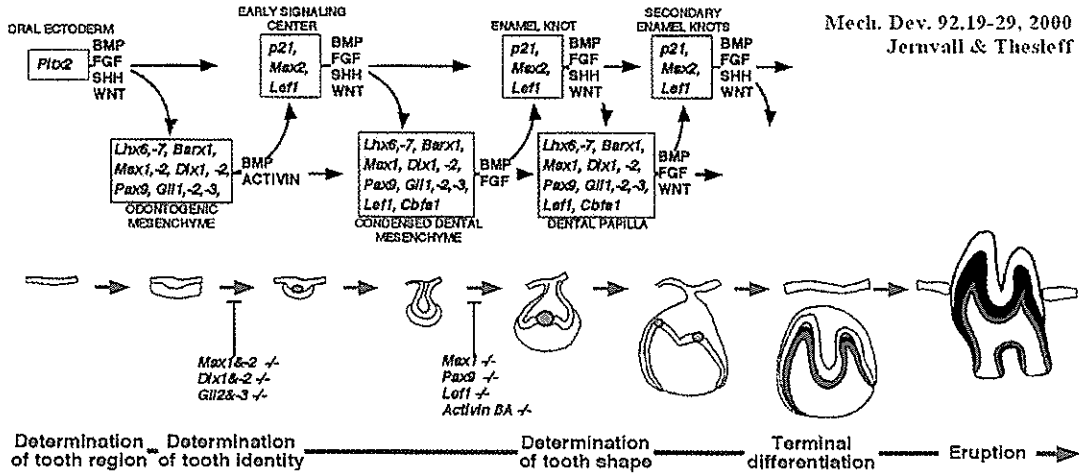
포유동물의 치아들은 전방에서 후방으로 전치, 견치, 소구치, 대구치 등의 다양한 형태를 나타내며, 상,하악 중앙선을 기준으로 서로 대칭의 양상을 보인다. 이러한 각 치아의 성장발육은 상피조직과 그 하방 간엽조직의 상호작용에 의해 이루어진다는 사실은 이미 알려져 있다. 그러나 치판 (dental lamina) 에서의 치아의 위치가 어떻게 조절되고 있으며, 전치, 대구치 등의 치아의 정체성 (identity) 은 어떻게 결정되고, 치아의 형태는 어떤 조절기전에 의해 영향을 받고 있는지에 관한 의문들은 끈임 없이 제기되어져 오고 있다. 최근 수년동안 치아의 형태발생에 관한 기전 연구는 mutant mice 와 기관배양실험을 통해 발전을 거듭해왔으며, 개시기,

증식기, 조직-형태발생기 등의 치아발생과정 각 단계마다 조절하는 분자학적 기전이 밝혀지고 있어 우리들이 갖고 있던 의문들에 부분적으로나마 해답을 던져주고 있다.

장차 치열궁을 형성할 치관에서 구강상피가 비후되고, 이 구강상피에서 나오는 신호에 의해 치배형성이 시작된다. 그러면 치배가 형성되는 위치는 어떤 기전에 의해 조절받는가? 신체의 다른 기관들의 발생기전과 유사하게, 치배가 형성될 부위는 Fibroblast growth factor (FGF) 와 Bone morphogenetic protein (BMP) 의 신호전달경로의 길항작용에 의해 결정된다고 설명할 수 있다. 치열궁에서 치배가 형성될 부위에 발현하는 유전자로는 paired box 전사조절인자중의 하나인 Pax9을 들 수 있다. 제1새궁 (branchial arch) 의 구강측 상피에 제일 먼저 발현하는 FGF8은 Pax9이 하방 간엽조직에서 발현하도록 유도하고, BMP2와 BMP4는 이러한 Pax9의 발현을 억제하므로써 치배가 형성될 위치가 결정된다. 그러나 Pax9 유전자의 knockout mouse에서도 치배가 정상위치에서 형성되는 사실로 미루어 Pax9이 치아의 위치를 결정하는데 관여하고는 있지만 유일한 조절유전자는 아니라고 생각된다. 치아결손 등의 복합증을 갖고 있는 Rieger 증후군의 원인인자로 밝혀진 전사조절인자 Pitx2 (Otlx2, RIEG) 와 Sonic hedgehog (Shh) 유전자들은 태생 11일과 12일 mouse의 상악골 치판내 전치와 대구치가 형성될 부위에서만 매우 제한적으로 발현된다. 이는 치배의 위치를 결정하는데 이들 유전자들도 관여하고 있음을 시사해 주고 있다.

포유동물의 치열은 악궁의 서로 다른 부위에, 서로 다른 형태의 치아들로 이루어진 고도로 패턴화된 양상을 띄고 있다. 전치, 견치, 소구치, 대구치 등의 치아들을 결정하는 인자는 초기 구강 상피이며, 구강상피에서의 신호들이 하방 간엽조직에서의 homeobox 유전자들을 차별적으로 활성화시키므로써 치아들의 정체성이 결정된다. Homeobox 유전자들인 Msx1은 향후 전치가 될 부위의 ectomesenchyme에, Barx1은 향후 구치가 될 부위의

대한치과
학회지



Mech. Dev. 92:19-29, 2000
Jernvall & Thesleff

그림 2

ectomesenchyme에 발현되는 전사조절인자들로, 각각 전치 및 구치의 표지자 역할을 하고 있다. 또한 Msx1과 Barx1이 간엽조직에 발현되는 경계부는 상방 구강상피에 발현되는 FGF8과 Bmp4 사이의 접합부와 일치하며, FGF8은 Barx1의 발현을 유도하고, BMP4는 Msx1의 발현을 유도하나 Barx1의 발현을 억제하는 기능을 가지고 있다. BMP의 발현을 억제하는 Noggin 단백질을 이용한 실험에서, 구강상피에서의 BMP 신호전달을 억제한 결과 Barx1이 이소발현되면서 전치가 구치로 변형되는 놀라운 결과가 초래되었다. 이 사실은 치배의 위치 결정뿐 아니라, 치아의 정체성을 결정하는데 있어서도 FGF와 BMP의 상호 길항작용이 중요한 역할을 담당하고 있음을 시사해 주고 있다. 이와 더불어 double knockout 동물실험을 통해, Msx1과 Msx2, Gli2와 Gli3 전사조절인자들은 상악전치의 발생과, Dlx1과 Dlx2는 상악구치의 형성과 밀접한 연관성이 있음이 밝혀졌다.

포유동물의 치아형태는 치성 상피들이 접혀지는 과정을 거쳐 이루어지나, 치아교두의 형성과 패턴화에 대한 정확한 분자학적 기전은 규명되지 않았으나, 최근 enamel knot이 치아의 치관형태를 결정하는데 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다. 치아

발생과정중 bud 시기에서 cap 시기로의 전환은, 치아의 치관이 형성되기 시작하는 단계로 치아의 형태발생과정에서 매우 중요한 의미를 갖는다. 이때 상피가 접히는 치배의 맨첨단에 enamel knot이 형성되며, BMP, FGF, Hh, Wnt 유전자들이 응집되어 발현되는 초기 상피 신호전달의 중심부가 된다. Enamel knot은 일시적인 구조로 apoptosis에 의해 소실된다. 대구치와 같이 여러개의 교두를 갖고 있는 치아에서는 일차 enamel knot이 사라진 후, 이차 enamel knot으로 불리는 새로운 enamel knot들이 형성되어서 향후 치관의 교두들의 위치를 결정하는데 중요한 역할을 하게 된다. 이러한 이차 enamel knot들은 종들 (species) 간의 서로 다른 교두 패턴을 보여주는 첫 번째 증거이다. 이차 enamel knot의 위치가 정확하게 조절될 수 있으면, 정확한 교두위치와 크기를 결정하게 되어 기능적인 치아형태를 갖게 된다.

[그림2]는 치아발육과정에서 상피와 간엽조직사이의 상보적인 신호전달을 매개하는 전사조절인자들과 신호전달분자들이 상세하게 표현된 모식도이다. Msx1과 Msx2, Dlx2과 Dlx2, Gli2와 Gli3 유전자들을 double knockout 시킨 경우 치관시기에서 발육이 중지되며, Msx1, Pax9, Lef1, Activin BA

를 각각 knockout 시킨 경우 bud 시기에서 치배 발육이 중지된다. 치아형태발생과정에서의 분자생물학적 조절기전의 규명이 급진적으로 발전되는 양상을 미루어 볼 때, 이러한 기초적인 연구결과들을 토대

로 유전자 치료 등을 통해 치배의 인위적인 발생유도 등 다양한 임상적 적용이 멀지 않은 시기에 가능하리라는 생각이 든다.

참 고 문 헌

1. El Ghouzzi V., Le Merrer M., Perrin-Schmitt E., Lajeunie E., Benit P., Renier D., Bourgeois P., Bolcato-Bellemin A.L., Munnich A., Bonaventure J. : Mutations of the Twist gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nature Genet.* 15,42-46, 1997.
2. Fitzpatrick D.R., Denhez F., Kondaiah P., Akhurst R. : Differential expression of TGF beta isoforms in murine palatogenesis. *Development* 109,585-595, 1990.
3. Jabs E.W., Muller U., Li X., Ma I., Luo W., Haworth I.S., Klisak I., Sparkes R., Warman M.L., Mulliken J.B., et al : A mutation in the homeodomain of the human Msx2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75,443-450, 1993.
4. Jernvall J. and Thesleff I. : Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech. Dev.* 92,19-29, 2000.
5. Kaartinen V., Voncken J.W., Shuler C., Warburton D., Bu D., Heisterkamp N., Groffen J. : Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF- β 3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction. *Nature Genet.* 11,415-421, 1995.
6. Kim H-J., Rice D.P.C., Kettunen P.J., Thesleff I. : FGF-, BMP- and Shh-mediated signalling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Development* 125,1241-1251, 1998.
7. Martinez-Alvarez C., 성담 C., Perez-Miguelsanz s., O'Kane S., Puerta J., Ferguson M.W.J. : Medial edge epithelial cell fate during palatal fusion. *Dev. Biol.* 220,343-357, 2000.
8. Neubuser A., Peters H., Balling R., Martin G.R. : antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. *Cell* 90,247-255, 1997.
9. Opperman L.A. : Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Dev. Dynamics* 219,472-485.
10. Park M-H., Shin H-I., Choi J-Y., Nam S-H., Kim Y-J., Kim H-J., Ryoo H-M. : Differential expression patterns of Runx2 isoforms in cranial suture morphogenesis. *J. Bone Min. Res.* 16,885-892, 2001.
11. Proetzel G., Pawlowski S.A., Wiles M.V., Yin M., Boivin G.P., Howles P.N., Ding J., Ferguson M.W.J., Doetschman T. : Transforming growth factor- β 3 is required for secondary palate fusion. *nature genet.* 11,409-414, 1995.
12. Rice D.P.C., Aberg T., Chan Y-S., Tang X., Kettunen P.J., Pakarinen L., Maxson R.E., Thesleff I. : Integration of FGF and TWIST in calvarial bone and suture development. *Development* 127,1845-1855, 2000.
13. Taya Y., O' Kane S., Ferguson M.W.J. : Pathogenesis of cleft palate in TGF- β 3 knockout mice. *Development* 126,3869-3879, 1999.
14. Tucker A.S., Matthews K.L., Sharpe P.T. : transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science* 28,1136-1138, 1998.